

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: MICHAEL SATTLEGGER, et al.
Serial No.: To Be Determined Group Art Unit: To Be Determined
Filed: September 14, 2003 Examiner: To Be Determined
Title: SUBSTITUTED DIMETHYL- [1-(1-PHENYL-CYCLOHEXYL) -
PIPERIDIN-3-YLMETHYL]-AMINES AND THE USE OF THE
SAME AS ANALGESICS

CLAIM OF CONVENTION PRIORITY

Director of the USPTO
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

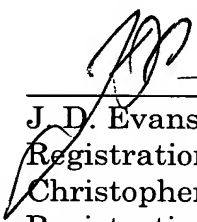
Sir:

Priority is hereby claimed based on the following prior foreign application No. 101 12 198.9, filed in the Fed. Rep. of Germany on March 14, 2001, and it is respectfully requested that the instant application be accorded the benefit of the filing date of said foreign application pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119.

In support of this claim, a duly certified copy of said foreign application is submitted herewith.

Respectfully submitted,

Date: September 12, 2003



J. D. Evans
Registration No. 26,269
Christopher T. McWhinney
Registration No. 42,875

CROWELL & MORING, LLP
P.O. Box 14300
Washington, DC 20044-4300
Telephone No.: (202) 624-2500
Facsimile No.: (202) 628-8844

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 101 12 198.9

Anmeldetag: 14. März 2001

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Substituierte Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-
piperidin-3-ylmethyl]-amine

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 23. Juni 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Wehner', written over the printed name.

Wehner

**Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(eigenes Zeichen G 2934)**

5

**Substituierte Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-3-ylmethyl]-
amine**

10 Die Erfindung betrifft substituierte Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-
piperidin-3-ylmethyl]-amine, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel
enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Stoffe zur
Herstellung von Arzneimitteln.

15 Schmerz gehört zu den Basissymptomen in der Klinik. Es besteht ein
weltweiter Bedarf an wirksamen Schmerztherapien. Der dringende
Handlungsbedarf für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung
chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die
erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten
zu verstehen ist, dokumentiert sich in der großen Anzahl von
20 wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten
Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit
erschienen sind. So sind beispielsweise aus J. Med. Chem. 1981, 24, 496 –
499 und Arzneim.-Forsch./Drug Res. 44 (II), Nr. 10 (1994), 1141 - 1144
Phencyclidin-Derivate mit analgetischer Wirkung bekannt.

25

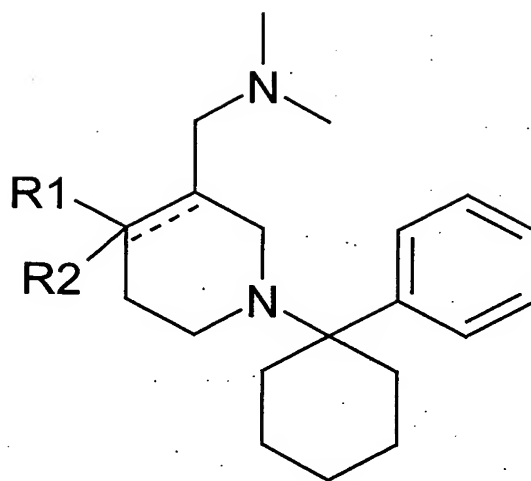
Klassische Opioide, wie z.B. das Morphin, sind bei der Therapie starker bis
sehr starker Schmerzen wirksam. Als unerwünschte Begleiterscheinungen
weisen sie jedoch unter anderem Atemdepression, Erbrechen, Sedierung,
Obstipation, sowie eine Toleranzentwicklung auf. Sie sind außerdem bei
30 neuropathischen oder inzidentiellen Schmerzen, wie sie insbesondere bei
Tumorpatienten häufig auftreten, weniger wirksam.

Tramadolhydrochlorid - (1RS,2RS)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol – nimmt unter den zentral wirksamen Analgetika eine Sonderstellung ein, da dieser Wirkstoff eine starke Schmerzhemmung ohne die für Opioide bekannten Nebenwirkungen hervorruft. (J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267, 33 (1993)).

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand in dem zur Verfügung stellen von analgetisch wirksamen Substanzen, die sich zu der Behandlung von starken Schmerzen, insbesondere zu der Behandlung von chronischen und neuropathischen Schmerzen, eignen. Darüber hinaus sollten diese Wirkstoffe möglichst wenig Nebenwirkungen der Opioid-Analgetika wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit, Atemdepression, Obstipation aufweisen.

Erfindungsgemäß wird dies durch substituierte Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-3-ylmethyl]-amine der allgemeinen Formel I erreicht, wobei diese Verbindungen eine ausgeprägte analgetische Wirkung aufweisen.

Gegenstand der Erfindung sind daher substituierte Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-3-ylmethyl]-amine der allgemeinen Formel I



I

5 worin

R1 = H, C₁₋₁₂-Alkyl (verzweigt, unverzweigt), Vinyl,
Phenyl (einfach oder vielfach substituiert mit C₁₋₅-Alkyl (verzweigt,
unverzweigt), H, F, Cl, Br, OMe, OEt, OPr, OBu, SMe, OH und/oder
CF₃),

10

Benzyl (einfach oder vielfach substituiert mit C₁₋₅-Alkyl (verzweigt,
unverzweigt), H, F, Cl, Br, OMe, OEt, OPr, OBu, SMe, OH und/oder
CF₃),

15

Phenethyl (einfach oder vielfach substituiert mit C₁₋₅-Alkyl
(verzweigt, unverzweigt), H, F, Cl, Br, OMe, OEt, OPr, OBu, SMe,
OH und/oder CF₃) oder

20

Naphthyl (einfach oder vielfach substituiert mit C₁₋₅-Alkyl (verzweigt,
unverzweigt), H, F, Cl, Br, OMe, OEt, OPr, OBu, OBz, SMe, OH
und/oder CF₃), und

R2 = H, F, Cl, Br, OMe, OEt, OPr, OBu, OBz, SMe, OH, CF₃ oder
Bindung zur Doppelbindung,

und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren.

- 5 Besonders bevorzugt sind folgende substituierte Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-3-ylmethyl]-amine:

3-Dimethylaminomethyl-4-methyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol
oder das entsprechende Dihydrochlorid

10

3-Dimethylaminomethyl-4-ethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol oder
das entsprechende Dihydrochlorid

15

3-Dimethylaminomethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-4-vinyl-piperidin-4-ol oder
das entsprechende Dihydrochlorid

4-Butyl-3-dimethylaminomethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol oder
das entsprechende Dihydrochlorid

20

3-Dimethylaminomethyl-4-octyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol oder
das entsprechende Dihydrochlorid

3-Dimethylaminomethyl-4-(3-methoxy-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-
piperidin-4-ol oder das entsprechende Dihydrochlorid

25

3-Dimethylaminomethyl-4-(2-fluoro-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-
piperidin-4-ol oder das entsprechende Dihydrochlorid

30

4-(3-Chloro-phenyl)-3-dimethylaminomethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-
piperidin-4-ol oder das entsprechende Dihydrochlorid

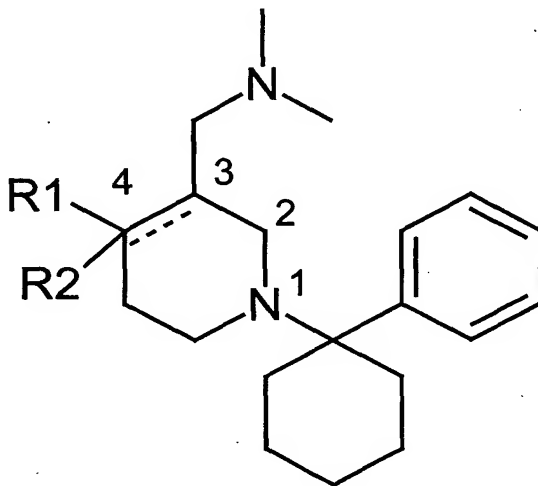
4-Benzyl-3-dimethylaminomethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol oder
das entsprechende Dihydrochlorid

3-Dimethylaminomethyl-4-phenethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol
oder das entsprechende Dihydrochlorid

- 5 3-Dimethylaminomethyl-4-(3-hydroxy-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-
piperidin-4-ol oder das entsprechende Dihydrochlorid.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung
von Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-3-ylmethyl]-aminen der
10 allgemeinen Formel I, die in R1 und R2 unterschiedlich substituiert sein
können. Wenn entweder nur R1 oder R2 vorhanden ist, befindet sich eine
Doppelbindung im Piperidinring zwischen Position 3 und 4.

15

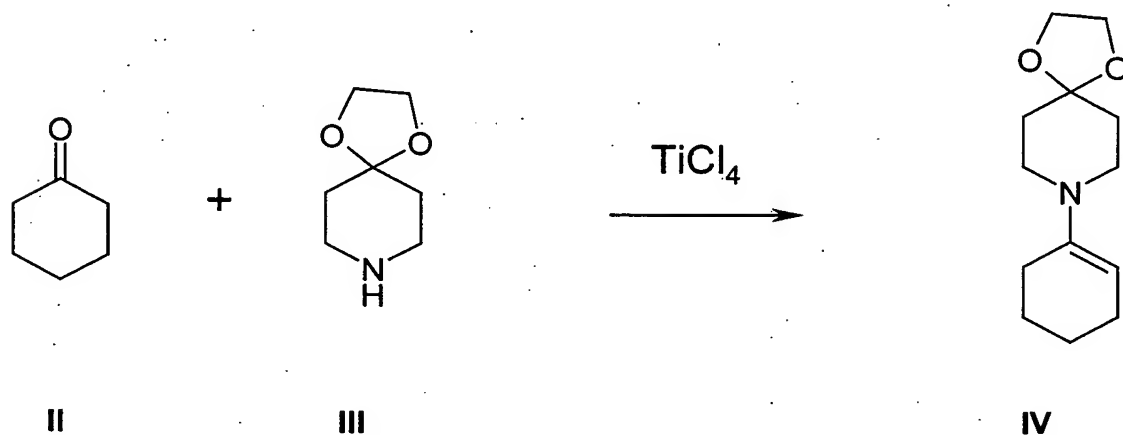


20

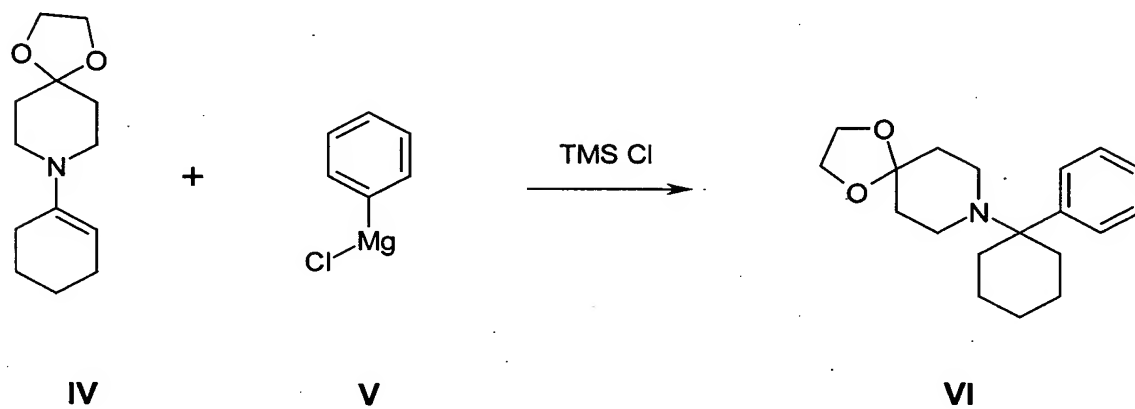
I

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt in folgenden Schritten:

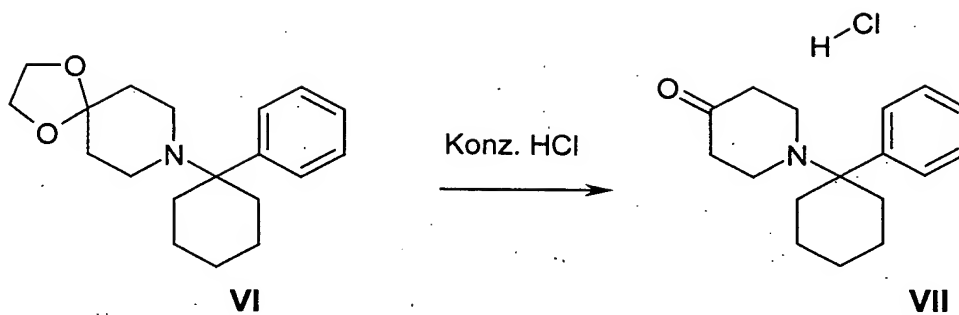
- 5 Aus Cylohexanon **II** und 1,4-Dioxa-8-aza-spiro [4.5]decan **III** wird das Enamin **IV** gebildet.



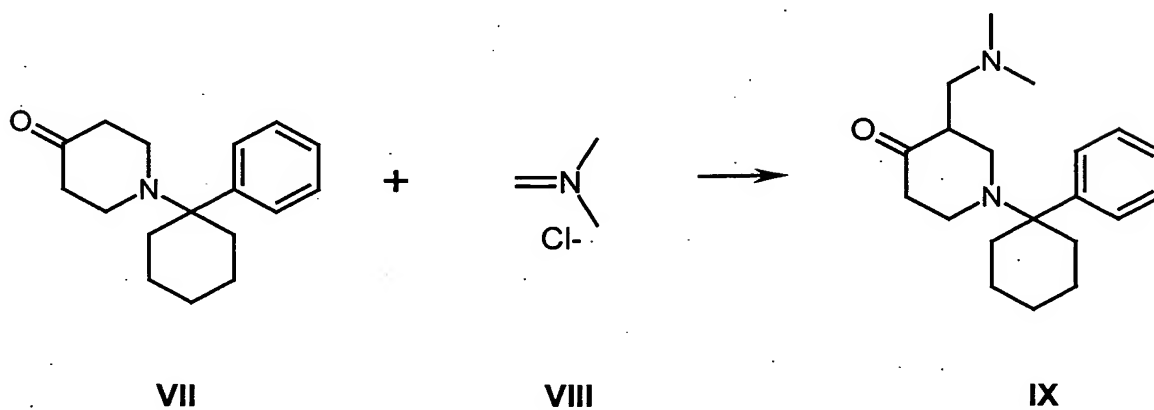
- 10 Das Enamin **IV** wird direkt weiter mit Phenylmagnesiumchlorid **V** zum Amin **VI** umgesetzt:



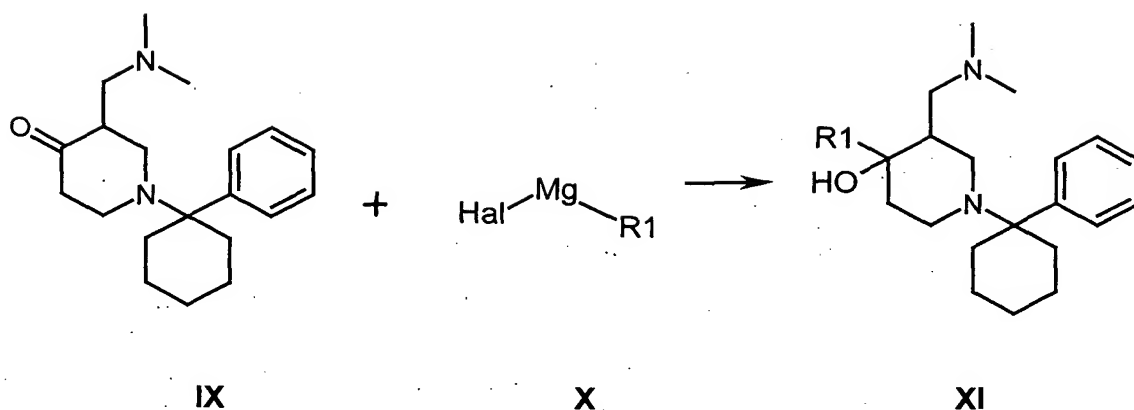
Das Amin **VI** wird in einem weiteren Schritt hydrolysiert und **VII** als Hydrochlorid gefällt.



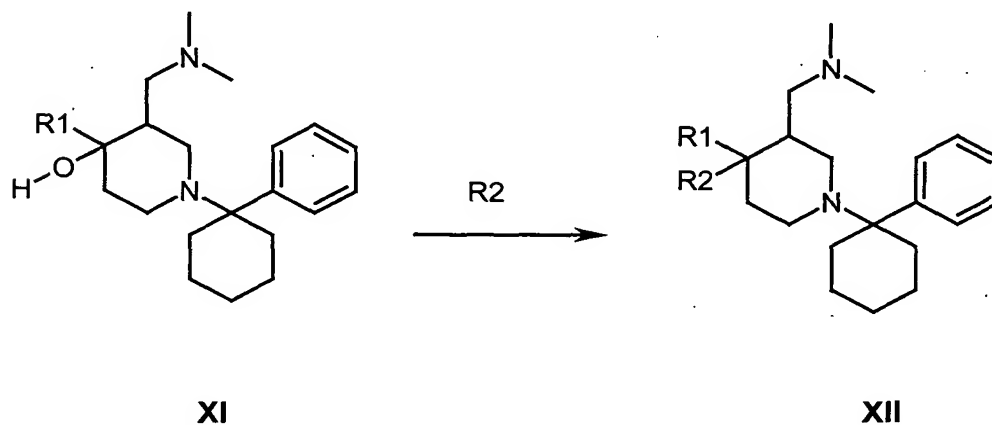
5 Dieses Hydrochlorid **VII** wird mit einer Variante des Eschenmosersalzes **VIII** weiter zur Mannichbase **IX** umgesetzt.



10 Dann erfolgt die Umsetzung mit einem Grignardreagenz **X** zu den Produkten **XI**.



5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel **XI** lassen sich weiter mit einer Reihe Reagenzien, die den oben definierten Rest R2 einbringen, insbesondere Halogenkohlenwasserstoffen, Ethern, Estern, Harnstoffen, Amiden, Carbonaten und verwandten Verbindungen zu den Verbindungen **XII** umsetzen.



15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich mit Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure, in an sich bekannter Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton und/oder 2-Butanon durchgeführt. Zur

Herstellung der Hydrochloride eignet sich darüber hinaus Trimethylchlorsilan in Methylethylketon.

5 Die erfindungsgemäßen substituierten Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-3-ylmethyl]-amine der allgemeinen Formel I sind toxikologisch unbedenklich und stellen daher geeignete pharmazeutische Wirkstoffe dar.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel, die als Wirkstoff wenigstens ein substituiertes Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-3-ylmethyl]-amin der allgemeinen Formel I und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren enthalten.

15 Bevorzugt enthalten sind dabei Enantiomerengemische des Wirkstoffs in nicht äquimolaren Mengen, wobei eines der Enantiomeren einen relativen Anteil von 5 bis 45 Massenprozent an dem Gemisch aufweist.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel eignen sich zur Bekämpfung von Schmerzen.

20 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher auch die Verwendung von wenigstens einem substituierten Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-3-ylmethyl]-amin der allgemeinen Formel I und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen.

30 Zur Zubereitung entsprechender pharmazeutischer Formulierungen werden neben mindestens einem substituierten Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-3-ylmethyl]-amin der allgemeinen Formel I Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel eingesetzt. Die Auswahl der Hilfsstoffe, sowie die

einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel I in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I verzögert freisetzen.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 50 bis 500 mg/kg wenigstens eines Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-3-ylmethyl]-amins der allgemeinen Formel I appliziert.

Beispiele

Allgemeine Bemerkungen

- 5 Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, schränken aber den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

- 10 Alle Schmelztemperaturen sind unkorrigiert.

Soweit nicht anders angegeben, wurde Petrolether mit dem Siedebereich von 50 bis 70 °C, benutzt. Die Angabe Ether bedeutet Diethylether.

- 15 Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0,040 bis 0,063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt.

- Die dünnschicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt,
20 durchgeführt.

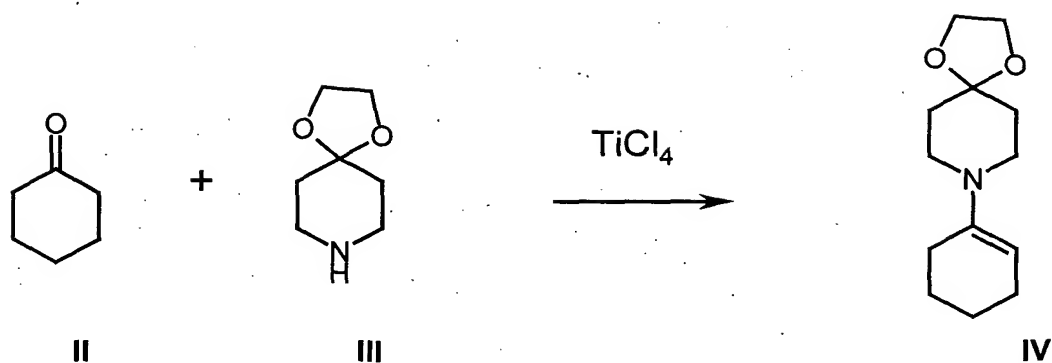
Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel für alle chromatographischen Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen angegeben.

- 25 **Beispiel 1**

3-Dimethylaminomethyl-4-methyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol
Dihydrochlorid (**1**)

- 30

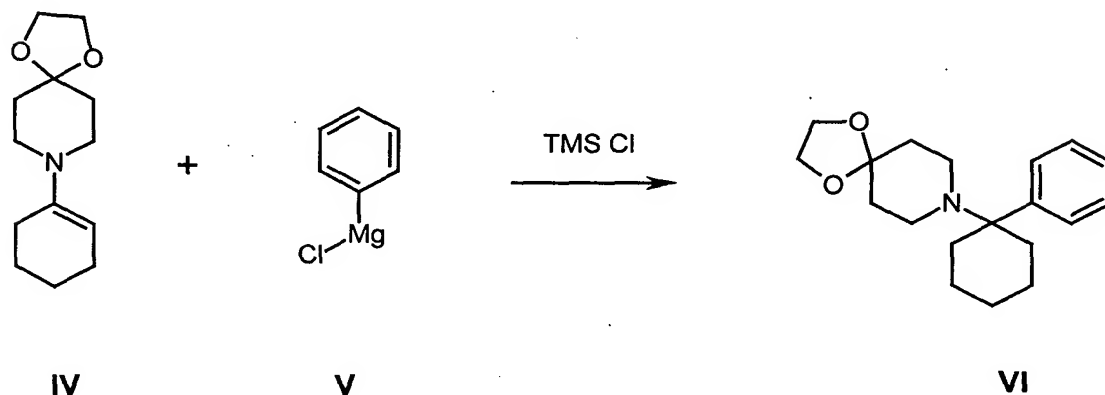
1. Stufe



10 Zur Darstellung von 8-Cyclohex-1-enyl-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decan **IV** wurden 54 ml (0,5 mol) Cyclohexanon mit 200 ml (1,5 mol) 1,4-Dioxa-8-aza-spiro [4.5]decane **III** in 0,5 l Diethylether gelöst und eine halbe Stunde gerührt. Dann wurden 31 ml Titan-tetrachlorid in 0,5 l n-Hexan bei 0°C innerhalb von 60 min zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde der Ansatz langsam auf 20 °C erwärmt und 24 h nachgerührt. Der entstandene

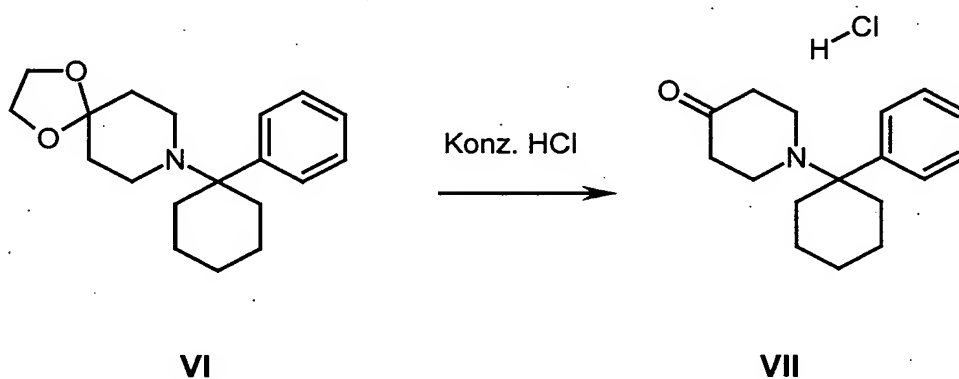
15 Niederschlag wurde abgesaugt und verworfen. Das Filtrat wurde eingeeengt und direkt weiter umgesetzt. Die Ausbeute betrug 83 g (0,37 mol, 71 %).

2. Stufe



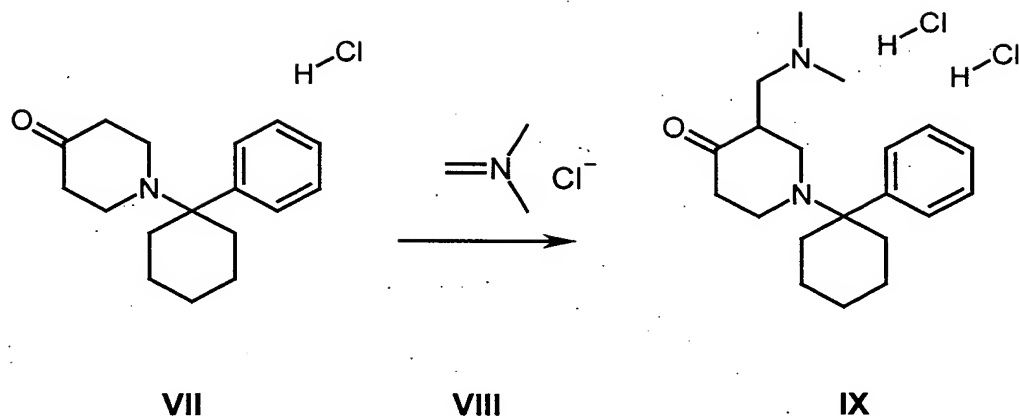
83 g (0,37 mol) 8-Cyclohex-1-enyl-1,4-dioxa-8-aza-spiro [4.5]decan **IV** wurden mit 200 ml 2M Phenylmagnesiumchlorid-lösung **V** umgesetzt. Dazu wurden 52 ml Trimethylchlorsilan in 0,75 l Methylenchlorid mit 2 ml Wasser vorgelegt und das Enamin **IV** zugetropft. Dann wurde unter Eisbadkühlung das Grignardreagenz zugegeben und 3 h nachgerührt. Es wurde mit 200 ml Ammoniumchloridlösung hydrolisiert und die wässrige Phase mit 0,5 l Methylenchlorid extrahiert. Das Produkt **VI** wurde säulenchromatographisch auf Kieselgel mit Diisopropylether gereinigt. Die Ausbeute betrug 36 g (0,12 mol, 32 %).

3.Stufe



Das Amin **VI** wurde in einem weiteren Schritt hydrolisiert und als Hydrochlorid **VII** gefällt. Dafür wurden 36 g (0,12 mol) **VI** mit 250 ml konzentrierter HCl bei 20 °C versetzt und 12 h gerührt. Es wurde mit ammoniakalischer Lösung alkalisiert und mit Diethylether extrahiert. Die freie Base wurde mit Trimethylchlorsilan als Hydrochlorid gefällt. Die Ausbeute betrug 21 g (0,072 mol, 60 %).

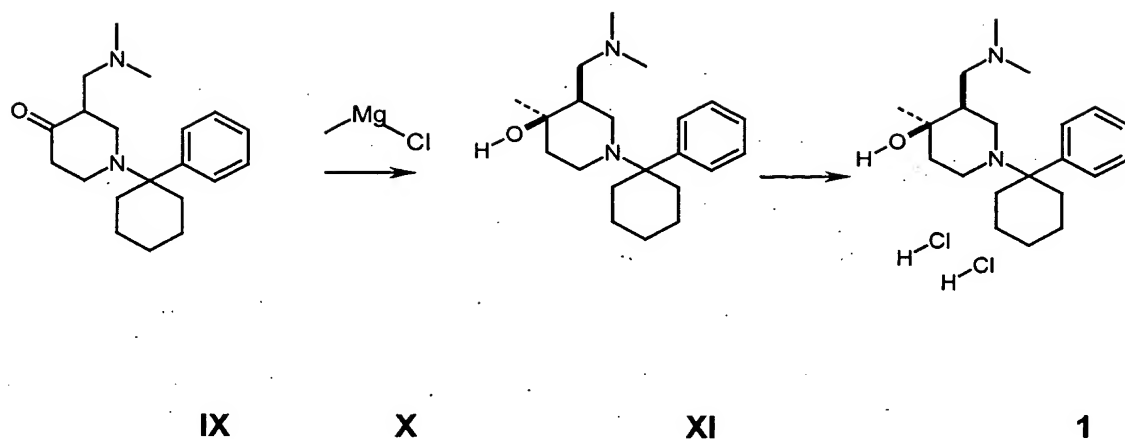
4. Stufe



Das Hydrochlorid **VII** wurde mit einer Variante des Eschenmosersalzes **VIII** zur Mannichbase **IX** umgesetzt. Dabei wurden 6,0 g (20 mmol) der Verbindung **VII** mit 2,1 g (22 mmol) der Verbindung **VIII** in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran 48 h bei 20°C gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz in eine basische, wässrige ammoniakalische Lösung gegossen und die freie Base von **IX** mit 3 X 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 50 ml Methylethylketon gelöst und mit 5 ml Trimethylsilylchlorid versetzt. Es wurden 3,0 g (8 mmol, 40 %) der Verbindung **IX** erhalten.

5. Stufe

Nach der Freisetzung des Hydrochlorides **IX** in die freie Base, erfolgte die Umsetzung von **IX** mit einem Methylmagnesiumchlorid **X** zu **XI** und nach Fällung als Dihydrochlorid zu **(1)**.



Dazu wurden 0,57 g (1,8 mmol) **IX** in 2,5 ml Tetrahydrofuran gelöst und auf -20°C abgekühlt. Unter Schutzgas wurden 1,0 ml (3 mmol) 3M Methylmagnesiumchloridlösung in THF zugegeben und über Nacht gerührt. Anschließend wurden 2 ml Ammoniumchloridlösung zur Hydrolyse zugegeben und die wässrige Phase mit Ether extrahiert. Nach der Fällung als Dihydrochlorid betrug die Ausbeute von **(1)** 0,2 g (0,3 mmol, 16%). Der Zersetzungspunkt der Verbindung **(1)** lag bei 220°C.

Beispiel 2

3-Dimethylaminomethyl-4-ethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol Dihydrochlorid **(2)**

Die Synthesevorschriften sind unter **Beispiel 1** beschrieben. Anstelle von Methylmagnesiumchlorid wurde Ethylmagnesiumchlorid verwendet. Bei der Umsetzung von 0,57 g (1,8 mmol) **IX** betrug die Ausbeute von **(2)** 21 mg (0,036 mmol, 2 %). Die Verbindung zersetzte sich ab 190°C.

Beispiel 3

3-Dimethylaminomethyl-4-vinyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol Dihydrochlorid **(3)**

Die Synthesevorschriften sind unter **Beispiel 1** beschrieben. Anstelle von Methylmagnesiumchlorid wurde Vinylmagnesiumchlorid verwendet. Bei der Umsetzung von 0,57 g (1,8 mmol) **IX** betrug die Ausbeute von **(3)** 37 mg (0,09 mmol, 3 %). Die Verbindung zersetzte sich ab 190°C

Beispiel 4

4-Butyl-3-dimethylaminomethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol
Dihydrochlorid **(4)**

Die Synthesevorschriften sind unter **Beispiel 1** beschrieben. Anstelle von Methylmagnesiumchlorid wurde Butylmagnesiumchlorid verwendet. Bei der Umsetzung von 0,57 g (1,8 mmol) **IX** betrug die Ausbeute von **(4)** 37 mg (0,09 mmol, 3 %). Der Schmelzpunkt der Verbindung betrug 225°C.

Beispiel 5

4-Octyl-3-dimethylaminomethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol
Dihydrochlorid **(5)**

Die Synthesevorschriften sind unter **Beispiel 1** beschrieben. Anstelle von Methylmagnesiumchlorid wurde Octylmagnesiumchlorid verwendet. Bei der Umsetzung von 0,57 g (1,8 mmol) **IX** betrug die Ausbeute von **(5)** 104 mg (0,22 mmol, 12 %).

Beispiel 6

3-Dimethylaminomethyl-4-(3-methoxy-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-
piperidin-4-ol Dihydrochlorid **(6)**

Die Synthesevorschriften sind unter **Beispiel 1** beschrieben. Anstelle von Methylmagnesiumchlorid wurde 3-Methoxy-phenylmagnesiumbromid

verwendet. Bei der Umsetzung von 0,57 g (1,8 mmol) **IX** betrug die Ausbeute von **(6)** 491 mg (1,07 mmol, 60%). Der Schmelzpunkt der Verbindung betrug 245 °C.

5 **Beispiel 7**

3-Dimethylaminomethyl-4-(2-fluoro-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol Dihydrochlorid **(7)**

10 Die Synthesevorschriften sind unter **Beispiel 1** beschrieben. Anstelle von Methylmagnesiumchlorid wurde 2-Fluoro-phenylmagnesiumjodid verwendet. Bei der Umsetzung von 0,57 g (1,8 mmol) **IX** betrug die Ausbeute von **(7)** 267 mg (0,55 mmol, 31%). Die Verbindung zersetzte sich ab 96°C.

15

Beispiel 8

3-Dimethylaminomethyl-4-(3-chloro-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol Dihydrochlorid **(8)**

20

Die Synthesevorschriften sind unter **Beispiel 1** beschrieben. Anstelle von Methylmagnesiumchlorid wurde 3-Chloro-phenylmagnesiumjodid verwendet. Bei der Umsetzung von 0,57 g (1,8 mmol) **IX** betrug die Ausbeute von **(8)** 177 mg (0,35 mmol, 19%). Die Verbindung zersetzte sich ab 96°C.

25

Beispiel 9

3-Dimethylaminomethyl-4-(benzyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol Dihydrochlorid **(9)**

30

Die Synthesevorschriften sind unter **Beispiel 1** beschrieben. Anstelle von Methylmagnesiumchlorid wurde Benzylmagnesiumchlorid verwendet. Bei der Umsetzung von 0,57 g (1,8 mmol) **IX** betrug die Ausbeute von **(9)** 213 mg (0,48 mmol, 27%).

5

Beispiel 10

3-Dimethylaminomethyl-4-(phenethyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol Dihydrochlorid (**10**)

10

Die Synthesevorschriften sind unter **Beispiel 1** beschrieben. Anstelle von Methylmagnesiumchlorid wurde Phenylmagnesiumbromid verwendet. Bei der Umsetzung von 0,57 g (1,8 mmol) **IX** betrug die Ausbeute von **(10)** 255 mg (0,56 mmol, 31%). Die Verbindung zersetzte sich ab 234°C.

15

Beispiel 11

3-Dimethylaminomethyl-4-(3-hydroxy-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol Dihydrochlorid (**11**)

20

Die Synthesevorschriften sind bis zum letzten Schritt analog **Beispiel 6** beschrieben. Anschließend wurde der Methylether in das Phenol gespalten. Dazu wurden 0,5 g (1,2 mmol) der freien Base von Verbindung **(6)** in 5 ml Toluol gelöst und bei 0°C und Stickstoffatmosphäre mit 10 ml Dibutylaluminium-hydrid Lösung (1,5 M in Toluol) versetzt. Nach 12 h Rühren wurde der Ansatz mit 5 ml Ethyleessigester und 5ml Ethanol hydrolisiert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Methylethylketon gelöst und mit 1,0 ml Trimethylsilylchlorid versetzt. Die Ausbeute von **(11)** betrug 71 mg (0,15 mmol, 12%). Die Verbindung schmolz zwischen 245 und 248°C.

30

Pharmakologische Untersuchung n

Writhing-Test an der Maus

- 5 Die analgetische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen im Phenylchinon-induzierten Writhing-Test, modifiziert nach I.C. Hendershot, J. Forsaith in J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237 - 240 (1959), wurde an der Maus untersucht. Hierzu wurden männliche Mäuse mit einem Gewicht von 25 bis 30 g verwendet. Gruppen von jeweils 10 Tieren pro Substanzdosis
- 10 erhielten 10 Minuten nach intravenöser Gabe der Prüfsubstanzen 0,3 ml/Maus einer 0,02 %-igen wässrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma, Deisenhofen; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 % Ethanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45 °C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden anschließend einzeln in
- 15 Beobachtungskäfige gesetzt. Mit Hilfe eines Drucktastenzählers wurde die Anzahl der Schmerz-induzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhing-Reaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5 bis 20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere mitgeführt, die nur physiologische
- 20 Kochsalzlösung mit Phenylchinon erhielten.

Alle Substanzen wurden in der Standarddosis von 10 mg/kg getestet. Die prozentuale Hemmung (% Hemmung) der Writhingreaktionen durch eine Substanz wurde nach folgender Formel berechnet:

25

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \left[\frac{\text{Writhingreaktion behandelte Tiere}}{\text{Writhingreaktion Kontrolle}} \times 100 \right]$$

Alle untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine mittelstarke bis starke analgetische Wirkung.

Die Ergebnisse ausgewählter Writhing-Untersuchungen sind in der
5 **Tabelle 1** zusammengefaßt.

Tabelle 1: Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

Beispiel Nr.	% Hemmung der Writhing-Reaktionen 10 mg/kg i.v.
1	33
5	31
6	54
8	40
9	35
11	73

10

Formalin-Test, Maus

Die Untersuchungen zur Bestimmung der antinociceptiven Wirkung der
15 erfindungsgemäßen Verbindungen 6 und 11 wurden im Formalin-Test an männlichen Mäusen (NMRI, 20 bis 30 g) durchgeführt.

Im Formalin-Test werden die erste (frühe) Phase (0 bis 15 min nach Formalin-Injektion) und die zweite (späte) Phase (15 bis 60 min nach Formalin-Injektion) unterschieden (D. Dubuisson, S.G. Dennis, Pain 4, 161 - 174 (1977)). Die frühe Phase stellt als direkte Reaktion auf die Formalin-Injektion ein Modell für Akutschmerz dar, während die späte Phase als Modell für persistierenden (chronischen) Schmerz angesehen wird (T.J. Coderre, J. Katz, A.L. Vaccarino, R. Melzack, Pain 52, 259 - 285 (1993)).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in der zweiten Phase des Formalin-Tests untersucht, um Aussagen über Substanzwirkungen im chronisch/entzündlichen Schmerz zu erhalten.

Durch eine einmalige subkutane Formalin-Injektion (20 µl, 1 %-ig) in die dorsale Seite der rechten Hinterpfote wurde bei freibeweglichen Versuchstieren eine nociceptive Reaktion induziert, die sich in deutlichem Lecken und Beißen der betroffenen Pfote äußert.

Für den Untersuchungszeitraum von drei Minuten in der zweiten (späten) Phase des Formalin-Tests (21. bis 24. min nach Formalin-Applikation) wurde das nozizeptive Verhalten durch Beobachtung der Tiere kontinuierlich erfaßt. Die Quantifizierung des Schmerzverhaltens erfolgte durch Summation der Sekunden, in denen die Tiere in dem Untersuchungszeitraum Lecken und Beißen der betroffenen Pfote zeigten. Nach Injektion von Substanzen, die im Formalin-Test antinozizeptiv wirksam sind, sind die beschriebenen Verhaltensweisen der Tiere reduziert, evtl. sogar aufgehoben. Der Vergleich erfolgte mit Kontrolltieren, die Vehikel (Lösungsmittel) vor Formalinapplikation erhalten hatten. Basierend auf der Quantifizierung des Schmerzverhaltens wurde die Substanzwirkung im Formalin-Test als Änderung gegen Kontrolle in Prozent ermittelt. Abhängig von der Applikationsart der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde der Applikationszeitpunkt vor der Formalin-Injektion gewählt (intravenös: 5 min).

Die Ergebnisse ausgewählter Untersuchungen im Formalin-Test Maus sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

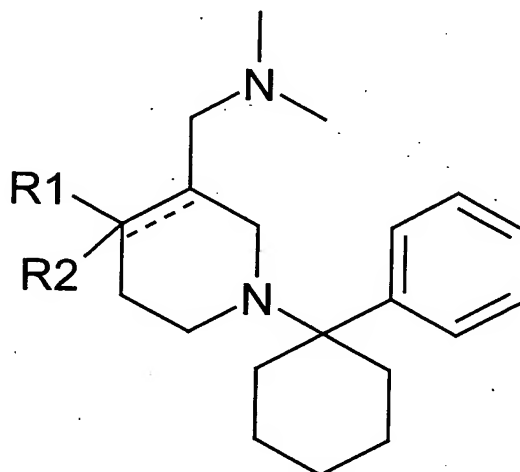
5 **Tabelle 2:** Antinozizeptive Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen im Formalin-Test Maus

Beisp. Nr.	% Hemmung gegen Kontrolle
	10 mg/kg i.v.
6	55
11	59

10

Patentansprüche

1. Substituierte Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-3-ylmethyl]-amine der allgemeinen Formel I



I

worin

R1 = H, C₁₋₁₂-Alkyl (verzweigt, unverzweigt), Vinyl, Phenyl (einfach oder vielfach substituiert mit C₁₋₅-Alkyl (verzweigt, unverzweigt), H, F, Cl, Br, OMe, OEt, OPr, OBu, SMe, OH, und/oder CF₃), Benzyl (einfach oder vielfach substituiert mit C₁₋₅-Alkyl (verzweigt, unverzweigt), H, F, Cl, Br, OMe, OEt, OPr, OBu, SMe, OH, und/oder CF₃), Phenethyl (einfach oder vielfach substituiert mit C₁₋₅-Alkyl (verzweigt, unverzweigt), H, F, Cl, Br, OMe, OEt, OPr, OBu, SMe, OH, und/oder CF₃), oder Naphthyl (einfach oder vielfach substituiert mit C₁₋₅-Alkyl (verzweigt, unverzweigt), H, F, Cl, Br, OMe, OEt, OPr, OBu, OBz, SMe, OH, und/oder CF₃), und

R2 = H, F, Cl, Br, OMe, OEt, OPr, OBu, OBz, SMe, OH, CF₃ oder
Bindung zur Doppelbindung,
und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von
physiologisch verträglichen Säuren.

5

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R1
unverzweigtes C₁₋₈-Alkyl ist und R2 die Bedeutung gemäß Anspruch 1
hat.

10

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R1
Vinyl ist und R2 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 hat.

15

4. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R1
ein mit F, Cl, OH, oder OMe substituierter Phenylrest ist und R2 die
Bedeutung gemäß Anspruch 1 hat.

20

5. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R1
Benzyl ist und R2 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 hat.

6. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R1
Phenethyl ist und R2 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 hat.

7. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R2
OH ist und R1 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 hat.

25

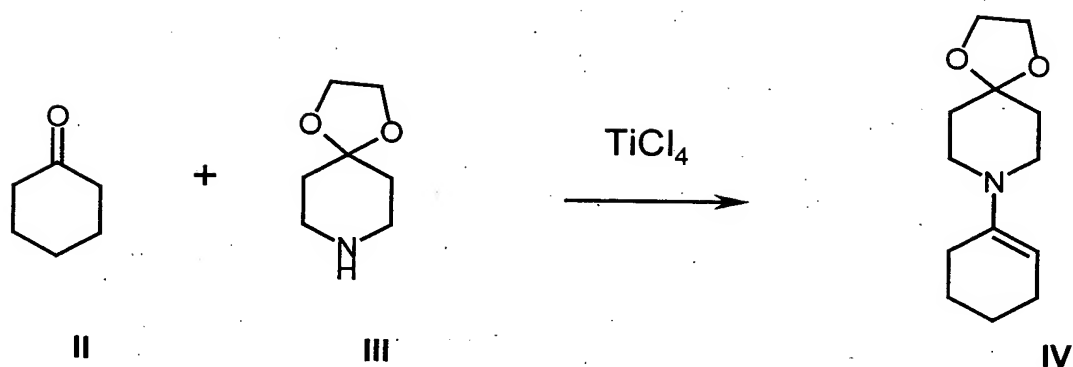
8. Verbindungen gemäß Anspruch 1:

3-Dimethylaminomethyl-4-methyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol
oder das entsprechende Dihydrochlorid

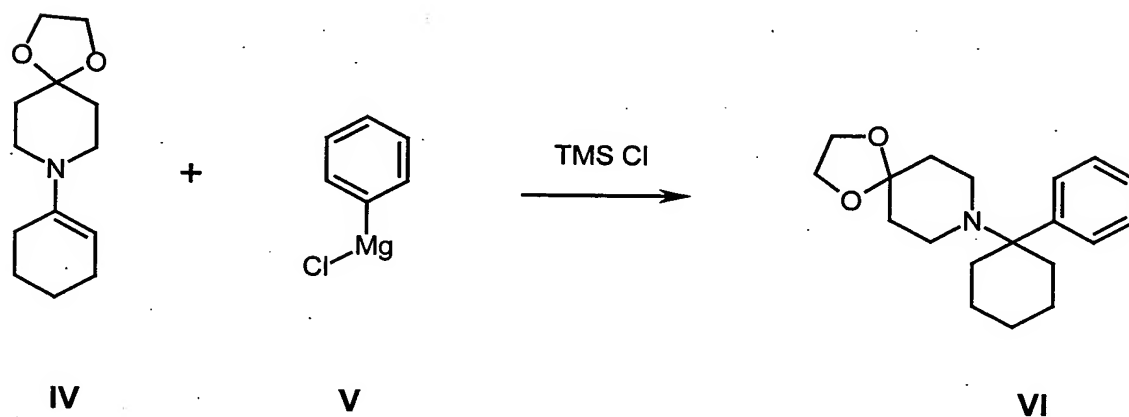
30

3-Dimethylaminomethyl-4-ethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol
oder das entsprechende Dihydrochlorid

- 3-Dimethylaminomethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-4-vinyl-piperidin-4-ol
oder das entsprechende Dihydrochlorid
- 5 4-Butyl-3-dimethylaminomethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol
oder das entsprechende Dihydrochlorid
- 3-Dimethylaminomethyl-4-octyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol
oder das entsprechende Dihydrochlorid
- 10 3-Dimethylaminomethyl-4-(3-methoxy-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-
piperidin-4-ol oder das entsprechende Dihydrochlorid
- 3-Dimethylaminomethyl-4-(2-fluoro-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-
15 piperidin-4-ol oder das entsprechende Dihydrochlorid
- 4-(3-Chloro-phenyl)-3-dimethylaminomethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-
piperidin-4-ol oder das entsprechende Dihydrochlorid
- 20 4-Benzyl-3-dimethylaminomethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol
oder das entsprechende Dihydrochlorid
- 3-Dimethylaminomethyl-4-phenethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-
4-ol oder das entsprechende Dihydrochlorid
- 25 3-Dimethylaminomethyl-4-(3-hydroxy-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-
piperidin-4-ol oder das entsprechende Dihydrochlorid
9. Verfahren zur Herstellung von substituierten Dimethyl-[1-(1-phenyl-
30 cyclohexyl)-piperidin-3-ylmethyl]aminen der allgemeinen Formel I nach
Anspruch 1, wobei man Cyclohexanon (Formel II) mit 1,4-Dioxa-8-aza-
spiro [4.5]decan (Formel III) in Gegenwart von Titan-tetrachlorid zum
Enamin der Formel IV

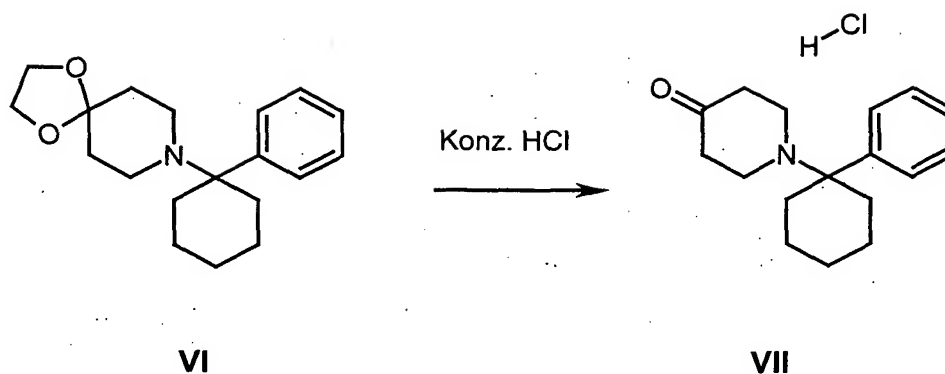


5 umsetzt, welches weiter mit Phenylmagnesiumchlorid (Formel V) in Gegenwart von Trimethylchlorsilan zum Amin der Formel VI

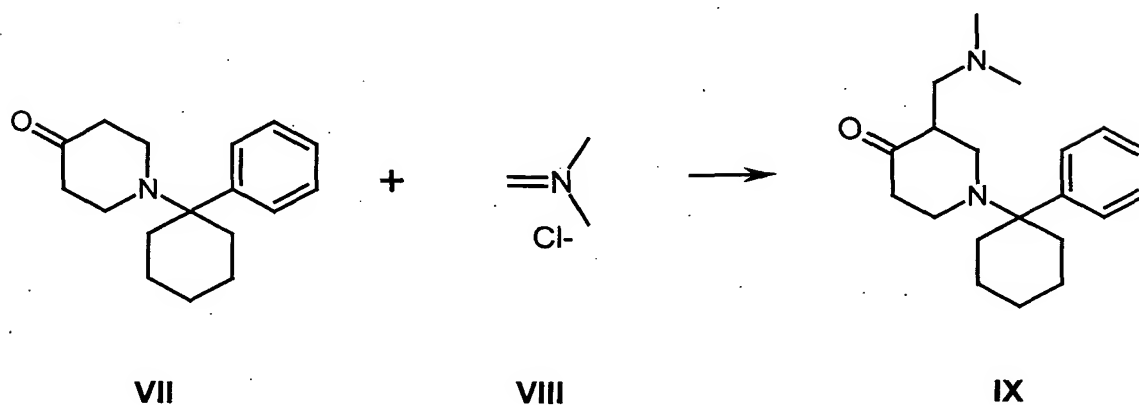


10 umgesetzt wird, anschließend das erhaltene Amin der Formel VI hydrolisiert und als Hydrochlorid der Formel VII

15

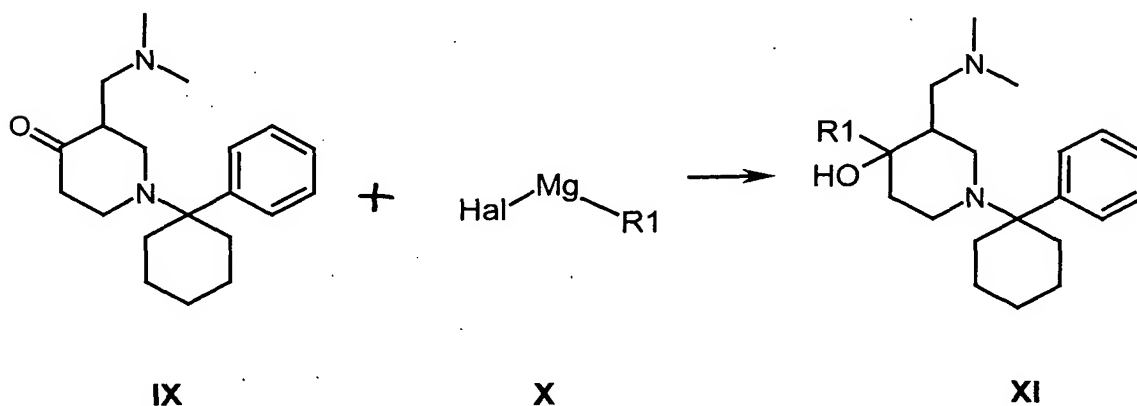


5 gefällt wird, welches mit einer Variante des Eschenmosersalzes nach Formel **VIII** weiter zur Mannichbase der Formel **IX**



10

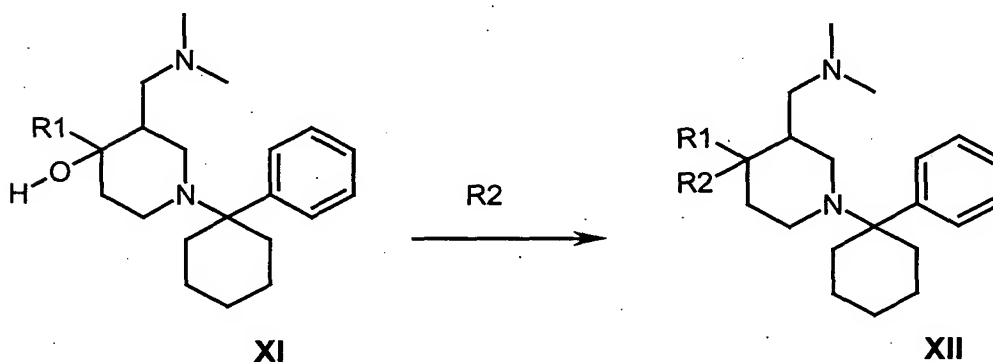
umgesetzt wird, wonach die Umsetzung der freien Base nach Formel **IX** mit einem Grignardreagenz der Formel **X**, das den organischen Rest R_1 aufweist, zu den Verbindungen der Formel **XI**



15

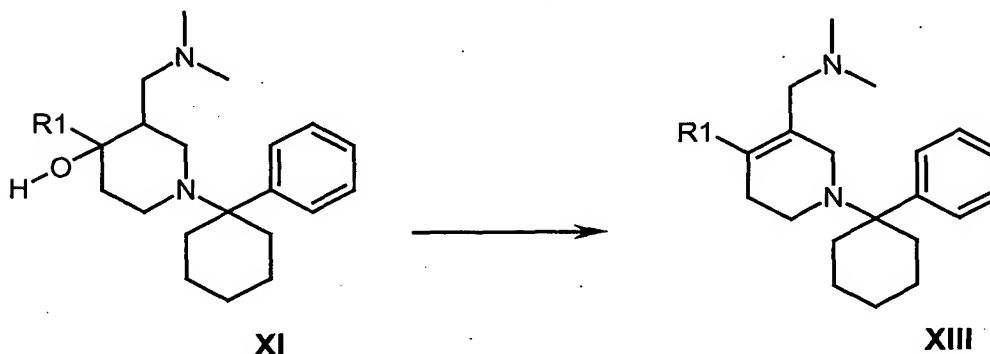
erfolgt, welche nach üblichen Methoden gereinigt und als Salze von physiologischen verträglichen Säuren isoliert werden, wobei man

- Verbindungen der Formel **XII** erhält, indem Verbindungen der Formel **XI** mit Reagenzien, die die OH-Gruppe in 4-Position der Verbindungen der Formel **XI** durch den oben definierten Rest R2, ausgenommen die OH-Gruppe, ersetzen, insbesondere Halogenkohlenwasserstoffen, Ethern, Estern, Harnstoffen, Amiden, Carbonaten und verwandten Verbindungen



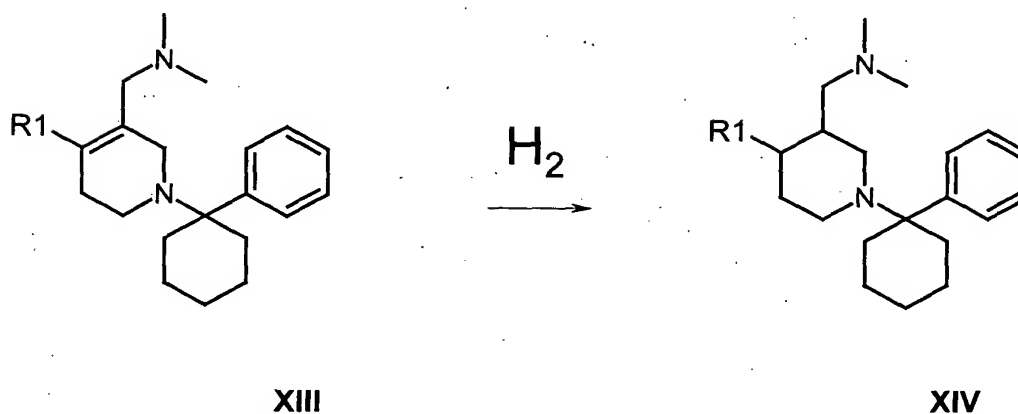
umgesetzt werden,

- Verbindungen der Formel **XIII** erhält, indem Verbindungen der Formel **XI** dehydratisiert werden,



und

Verbindungen der Formel **XIV** erhält, indem man Verbindungen der Formel **XIII** mit Wasserstoff



reduziert.

10. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren.

11. Arzneimittel nach Anspruch 10 enthaltend als Wirkstoff ein Gemisch der Enantiomeren einer Verbindung der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1, wobei die beiden Enantiomeren nicht in äquimolaren Mengen vorliegen.

12. Arzneimittel nach Anspruch 11, wobei eines der Enantiomeren einen relativen Anteil von 5 bis 45 Massenprozent am Enantiomerengemisch aufweist.

13. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 10 bis 12 zur Bekämpfung von Schmerzen.

14. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 und/oder von deren Enantiomeren, Diastereomeren, Basen oder Salzen von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft substituierte Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-
piperidin-3-ylmethyl]-amine, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel
5 enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Stoffe zur
Herstellung von Arzneimitteln.